

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-026296

(43)Date of publication of application : 25.01.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/47  
C07D401/04

(21)Application number : 10-198204

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 14.07.1998

(72)Inventor : SATO KENICHI

## (54) THERAPEUTIC AGENT FOR INFECTIOUS DISEASE

## (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an anti-Helicobacter pylori agent having an excellent antibacterial activity against helicobacter pylori by including a specific pyridonecarboxylic acid derivative as an active ingredient.

**SOLUTION:** This anti-Helicobacter pylori agent is obtained by including a compound represented by formula I [R1 is a (substituted) 3-6C cycloalkyl; R2 is H or amino; R3 is a group represented by formula II or the like; R4 is a halogen, a 1-6C alkyl or the like) as an active ingredient. The compound represented by formula I is obtained by reacting a compound represented by formula III [X is F, Cl or the like; Y is H or a boron-containing substituent group represented by the formula, B(Y1)Y2 (Y1 and Y2 are each F or a 2-4C alkylcarbonyloxy)] with a compound represented by formula IV, etc. The daily dose of the anti-Helicobacter pylori agent for an adult is preferably 50 mg to 1 g. The compound represented by formula I and a proton pump inhibitor (omeprazole, lansoprazole, etc.), are contained to thereby manifest a higher antibacterial activity against the Helicobacter pylori.



I



II



III



IV

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

21.01.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-26296

(P2000-26296A)

(43) 公開日 平成12年1月25日 (2000.1.25)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テコト <sup>7</sup> (参考)
A 61 K 31/47	ADZ	A 61 K 31/47	ADZ 4 C 0 6 3
	ACL		ACL 4 C 0 8 6
	ADU		ADU
C 07 D 401/04	2 0 7	C 07 D 401/04	2 0 7
	2 0 9		2 0 9

審査請求 未請求 請求項の概51 O L (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願平10-198204

(22) 出願日 平成10年7月14日 (1998.7.14)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 佐藤 肇一

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

Fターム (参考) 4C063 AA01 BB02 CC14 DD03 EED1

4C086 AA01 AA02 BC07 BC29 GA07

MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA68

ZB26 ZB36 ZC75

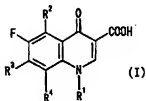
(54) 【発明の名称】 感染症治療薬

(57) 【要約】

【課題】 ヒリドンカルボン酸誘導体、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ菌を提供する。

【解決手段】 下記式で表される、各種の置換基を有してもよい、化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ菌

【化1】



から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすか、あるいは上記のR<sup>1</sup>と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となってもよい。

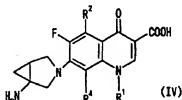
【請求項6】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>がアミノ基、R<sup>4</sup>がフッ素原子である請求項5記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項7】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>がアミノ基、R<sup>4</sup>がメチル基である請求項5記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項8】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>が水素原子、R<sup>4</sup>がメチル基である請求項5記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項9】 下記の式(IV)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ素

【化5】



(式中、R<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R<sup>2</sup>は、水素原子またはアミノ基を表わし、R<sup>4</sup>は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすか、あるいは上記のR<sup>1</sup>と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となってもよい。)

【請求項10】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>がアミノ基、R<sup>4</sup>がフッ素原子である請求項9記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項11】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>が水素原子、R<sup>4</sup>がメチル基である請求項9記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

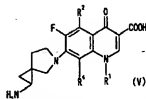
【請求項12】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>がアミノ基、R<sup>4</sup>がメチル基である請求項9記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項13】 R<sup>1</sup>とR<sup>4</sup>が一体化して $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となり、R<sup>2</sup>が水素原子である請求項9記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項14】 R<sup>1</sup>とR<sup>4</sup>が一体化して $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となり、R<sup>2</sup>がアミノ基である請求項9記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項15】 下記の式(V)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ素

【化6】



(式中、R<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R<sup>2</sup>は、水素原子またはアミノ基を表わし、R<sup>4</sup>は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすか、あるいは上記のR<sup>1</sup>と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となってもよい。)

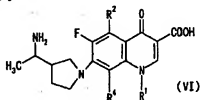
【請求項16】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>がアミノ基、R<sup>4</sup>がフッ素原子である請求項15記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項17】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>がアミノ基、R<sup>4</sup>がメチル基である請求項15記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項18】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>が水素原子、R<sup>4</sup>がメチル基である請求項15記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項19】 下記の式(VI)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ素

【化7】



(式中、R<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R<sup>2</sup>は、水素原子またはアミノ基を表わし、R<sup>4</sup>は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすか、あるいは上記のR<sup>1</sup>と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となってもよい。)

【請求項20】 R<sup>1</sup>が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R<sup>2</sup>がアミノ基、R<sup>4</sup>がメチル基である請求項19記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

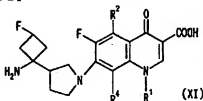
【請求項21】 R<sup>1</sup>がシクロプロピル基、R<sup>2</sup>がアミノ基、R<sup>4</sup>がメチル基である請求項19記載の抗ヘリコバクター・ピロリ素

【請求項22】 下記の式(VII)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ素

【化8】

【請求項37】 下記の式 (XI) で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬

【化12】

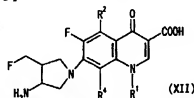


(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R²は、水素原子またはアミノ基を表わし、R⁴は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすか、あるいは上記のR¹と一体化して、-O-CH₂-CH(CH₃)-で表される構造となつてもよい。)

【請求項38】 R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がメチル基である請求項37記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬

【請求項39】 下記の式 (XII) で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬

【化13】



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R²は、水素原子またはアミノ基を表わし、R⁴は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすか、あるいは上記のR¹と一体化して、-O-CH₂-CH(CH₃)-で表される構造となつてもよい。)

【請求項40】 R¹がシクロプロピル基、R²が水素原子、R⁴がメチル基である請求項39記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬

【請求項41】 R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²が水素原子、R⁴がメチル基である請求項39記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬

【請求項42】 請求項1から41いずれか一項記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬を有効成分とするヘリコバクター・ピロリ感染症治療または予防薬

【請求項43】 請求項1から41いずれか一項記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬を有効成分とする胃炎治療または予防薬

【請求項44】 請求項1から41いずれか一項記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬を有効成分とする消化性潰瘍治療または予防薬

【請求項45】 請求項1から41いずれか一項記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬を有効成分とする胃癌治療または予防薬

【請求項46】 請求項1から41いずれか一項記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬とプロトンポンプ阻害薬とを組合せたヘリコバクター・ピロリ感染症治療または予防薬

【請求項47】 請求項1から41いずれか一項記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬とプロトンポンプ阻害薬とを組合せた胃炎治療または予防薬

【請求項48】 請求項1から41いずれか一項記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬とプロトンポンプ阻害薬とを組合せた消化性潰瘍治療または予防薬

【請求項49】 請求項1から41いずれか一項記載の抗ヘリコバクター・ピロリ薬とプロトンポンプ阻害薬とを組合せた胃癌治療または予防薬

【請求項50】 プロトンポンプ阻害薬がオメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、レミノプラゾール、サビプラゾールまたはパントプラゾールである請求項46から49いずれか一項記載の治療または予防薬

【請求項51】 プロトンポンプ阻害薬がパントプラゾールである請求項46から49いずれか一項記載の治療または予防薬

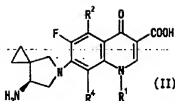
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明に属する技術分野】 本発明はピリドンカルボン酸誘導体、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori) 薬に関するものである。また、上記抗ヘリコバクター・ピロリ薬とプロトンポンプ阻害薬とを組合せたヘリコバクター・ピロリ感染症治療薬に関する。

【0002】

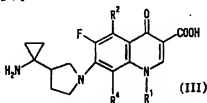
【従来の技術】 今日までの研究により、慢性胃炎や消化性潰瘍において、ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori) 菌が高率に検出され、これらの胃腸障害がヘリコバクター・ピロリ菌を排除することにより治癒する現象や本菌を排除することにより消化性潰瘍の再発率が著しく低下する現象が多数報告されている。また、この菌による感染が胃癌についても関係があると考えられている (キャンサーリサーチ、58、2067-2069 (1998))。現在、ヘリコバクター・ピロリ菌に対して、クエン酸ビスマスのようなビスマス化合物、メトニダゾールのようなニトロイミダゾール化合物、テトラサイクリン、アモキシシリン、クラリスロマイシンのような抗生物質が有効であることが報告され、これらの化合物、あるいはこれらの化合物とプロトンポンプ阻害薬の併用による治療が試みられている。一方、従



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R²は、水素原子またはアミノ基を表わし、R⁴は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすか、あるいは上記のR¹と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となってもよい。)さらに、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R⁴が水素原子、R¹が塩素原子である式(II)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。あるいは、R¹がシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がメチル基である式(II)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、下記の式(III)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。

【0010】

【化17】

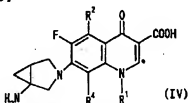


(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R²は、水素原子またはアミノ基を表わし、R⁴は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすか、あるいは上記のR¹と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となってもよい。)さらに、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がフッ素原子である式(III)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。あるいは、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がメチル基である式(III)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。そして、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²が水素原子、R⁴がメチル基である式(II)

II)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、下記の式(IV)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。

【0011】

【化18】



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R²は、水素原子またはアミノ基を表わし、R⁴は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすか、あるいは上記のR¹と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となってもよい。)そして、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がフッ素原子である式(IV)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。さらに、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²が水素原子、R⁴がメチル基である式(IV)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。あるいは、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がメチル基である式(IV)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、R¹とR⁴が一体化して $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となり、R²が水素原子である式(IV)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。そして、R¹とR⁴が一体化して $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となり、R²がアミノ基である式(IV)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、下記の式(V)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。

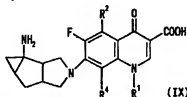
【0012】

【化19】

有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。

【0016】

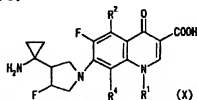
【化23】



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R²は、水素原子またはアミノ基を表わし、R⁴は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシ基を表わすか、あるいは上記のR¹と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となつてもよい。)さらに、R¹とR⁴が一体化して $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となり、R²が水素原子である式(IX)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。あるいは、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²が水素原子、R⁴がメチル基である式(IX)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がメチル基である式(IX)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。そして、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²が水素原子、R⁴がメチル基である式(IX)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、下記の式(X)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。

【0017】

【化24】

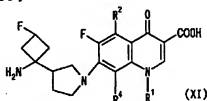


(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R²は、水素原子またはアミノ基を表わし、R⁴は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシ基を表わすか、あるいは上記のR¹と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となつてもよい。)さらに、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がメチル基である式(X)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。そして、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²が水素原子、R⁴がメチル基である式(X)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、下記の式(XI)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。

$-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となつてもよい。)あるいは、R¹とR⁴が一体化して $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造、R²が水素原子である式(X)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。さらに、R¹とR⁴が一体化して $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となり、R²がアミノ基である式(X)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²が水素原子、R⁴がメチル基である式(X)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。そして、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がメチル基である式(X)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、下記の式(XI)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。

【0018】

【化25】



(式中、R¹は、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基を表わし、R²は、水素原子またはアミノ基を表わし、R⁴は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシ基を表わすか、あるいは上記のR¹と一体化して、 $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ で表される構造となつてもよい。)さらに、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²がアミノ基、R⁴がメチル基である式(XI)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。そして、R¹が(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル基、R²が水素原子、R⁴がメチル基である式(XI)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。また、下記の式(XII)で表わされる化合物、その塩、またはこれらの水和物を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。

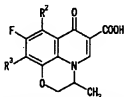
【0019】

【化26】

るのが特に好ましい。さらには、(1R, 2S)-2-ハロゲンシクロプロピル基が最も好ましい。このR<sup>1</sup>のシス-2-ハロゲンシクロプロピル部分だけでいわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、これらのいずれにも強い抗菌活性と高い安全性が認められた。置換基R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基または炭素数1から6のアルコキシ基を表わす。アルキル基としては炭素数1から6の直鎖状、または分枝状のものでよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルコキシ基としては、炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシ基である。置換基R<sup>4</sup>としては、フッ素原子、塩素原子、メチル基およびメトキシ基が好ましい。あるいは置換基R<sup>4</sup>は上記のR<sup>1</sup>と一体化して-O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-で表される構造となり、全体として下記構造となったものも好ましい例として挙げることができる。

【0027】

【化27】



さらには、上記構造式中、3位のメチル基がS配置であるものが好ましい。

【0028】本発明の抗ヘリコバクター・ピロリ菌の有効成分である化合物がジアステレオマーの存在する構造である場合、ヒトに投与する際は単一のジアステレオマーからなるものを投与することが好ましい。この、「単一のジアステレオマーからなる」とは、他のジアステレオマーを全く含有しない場合だけでなく、化学的に純粋程度の場合を含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれば他のジアステレオマーが含まれてもよいと解釈されるのである。また「立体化学的に単一」とは、化合物等において不斉炭素原子が含まれるために、異性体間となる複数が存在する場合にそれらのうちの1種のみにて構成されたものであることを意味する。この場合においてもこの「単一」に関しては上記と同様に考える。本発明のビリドンカルボン酸誘導体は遊離体のままだもよいが、酸付加塩とされているのはカルボキシ基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸

-B(Y<sup>1</sup>)Y<sup>2</sup>

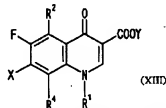
(式中Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>はフッ素原子あるいは炭素数2から4のアルキルカルボニルオキシ基を表わす。)で表わされるホウ素含有置換基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>

塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。またカルボキシ基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等が無機塩類、有機塩類の何れでもよい。またこれらのビリドンカルボン酸誘導体の遊離体や酸付加塩、カルボキシ基の塩は水和物として存在することもある。一方、カルボン酸部分がエステルであるビリドンカルボン酸誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類、ベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。また、プロドラッグとして用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ビバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメチルエステルそして3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキソアルキルエステルを挙げることができる。

【0029】式(I)で表される本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば、例えば、式(XIII)

【0030】

【化28】



(XIII)

【式中、Xはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホン基または炭素数が1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホン基等の脱離基としての機能する置換基を表わし、Yは水素原子であるか、または式(XIV)

【0031】

【化29】

(XIV)

は式(I)において定義したものと同一である。]で表わされる化合物を、

【0032】



ン、ビジジン、1, 8-ジアザビシロウウンデン等々の有機塩基性化合物の存在下で反応が好ましい。反応温度は、通常、室温以下で0℃の温度範囲で実施でき、好ましくは25から150℃の範囲である。反応時間は30分から8時間程度であり、通常は30分から2時間程度で完了する。アミノ基の保護基としては、この分野で通常使用されている保護基であればよく、例えば、第三級ブチルカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルカルボニル基等のアルコキカルボニル基類、ベンジルオキカルボニル基、パラメトキシベンジルオキカルボニル基、パラトロンベンジルオキカルボニル基等のアルキルカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピロリル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアル基類、第三級アルキル基、ベンジル基、パラトロンベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類、またはラルキル基類、メトキシメチル基、第三級アルキル基、テトラヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等のシリル基等を挙げることができる。

【0036】Yが(XIV)の構造の場合、化合物(XIII)に対し化合物(イ-1)、(ロ-1)、(ハ-1)、(ニ-1)、(ホ-1)、(ヘ)、(ト-1)、(チ-1)、(リ-1)、(ヌ-1)、または(ル-1)を反応させた後、酸性または塩基性条件下で処理することにより相当するカルボニル基に変換することができ、また、酸保護が必要な場合に保護基に対応した適当な条件下で保護基を除去して式(1)で示される目的化合物を得ることができ、化合物のうち(イ-1)、(イ-2)、(ロ-1)、(ロ-2)、(ハ-1)、(ハ-2)、(ニ-1)、(ニ-2)、(ホ-1)、(ホ-2)、(ヘ)、(ヘ-2)、(ト-1)、(ト-2)、(チ-1)および(チ-2)は公知であるが、公知の方法に準じて容易に製造できる(例えば、特開平2-23147号公報、特開平8-27728号公報、特開平9-67368号公報、wo97/19072号公報、wo97/40037号公報、wo98/02431号公報、wo98/13370号公報、wo98/18783号公報)、化合物(リ-1)、(リ-2)、(ヌ-1)、(ヌ-2)、(ル-1)および(ル-2)は種々の方法により製造されるが、その一例として参考例に示す方法で合成されるが、これに限定されるのではない。単一の異性体からなる式(1)の化合物の合成に好ましい単一の異性体からなるシステ-2-フルオロシプロロピルヒミンは、例えば、特開平2-23147号公報の方法で合成できる。この様にし

て得られた光学活性なシス-2-フルオロシクロプロピルアミン誘導体を原料とする、単一の異性体からなる式

(1) の化合物の合成は、例えば、特開平 2-231475 号記載の方法によって実施することができる。本発明の抗ヘルペスウイルス・ヒロリ素はリコパクター・ヒロリ素に対して、優れた活性を示す。ヘルペスウイルス・ヒロリ感染症治療薬として有用である。本発明の抗ヘルペスウイルス・ヒロリ素を使用する場合、投与量は成人一日当たり 50 mg から 1 g、好ましくは 100 mg から 300 mg の範囲である。この一日量を 1 回、あるいは 2 から 4 回に分けて投与する。また一日量は必要によって上記の量を超過してもよい。本発明の抗ヘルペスウイルス・ヒロリ素は、投与量に応じ適当な製剤と選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。製剤の剤型としては例により錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エマルジョン剤、油性または水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。注射剤としては、製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収め液、凍乾状態等によって固形製剤として用いる調剤の製剤としても良い。また投与量を容器に収めると良く、また多量希量を同一の容器に収納しても良い。固形製剤としては、本発明の抗ヘルペスウイルス・ヒロリ素とともに製剤学上許容される添加剤を含んでも、例えば、充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、潤滑剤類、潤滑剤類等が必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。液体制剤としては、溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

【0037】本発明の抗ヘリコバクター・ピロリ菌は、単独で使用してもよいが、プロトンポンプ阻害薬と組合せて使用により、ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌効果を増強させることができる。ここで「組合せ」といっ場合は、プロトンポンプ阻害薬と本発明の抗ヘリコバクター・ピロリ薬と別の製剤として製造した後、組合せて使用する場合、また抗ヘリコバクター・ピロリ薬とプロトンポンプ阻害薬を組合せて一製剤（例えば、特表平9-511767号公報参照）として製造する場合のどちらにも意味するものとする。プロトンポンプ阻害薬としては、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、レミノプラゾール、サビプラゾール、パントプラゾール等を挙げることができる。プロトンポンプ阻害薬の使用量は一日当たり0.1から200mg、好ましくは10から100mg、特に好ましくは40から80mgの範囲である。

【0038】

【実施例】【参考例リ-1】エチル 3-(1-第三級  
ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)プロピオラ  
ート

窒素気流下、ビス(ピシクロ[2.2.1]ヘプター-2,5-ジエン)ロジウム(I)パークロラート(5.4, 5mg, 0.14mmol)、および1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(6.7, 4mg, 0.17mmol)を乾燥、脱気したメタノール(25ml)に溶解し、室温で10分間攪拌した。この触媒溶液にエチル 1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-ヒドロキシ-3-カルボキシレート(1.090g, 2.820mmol)を加え、この反応液を水素雰囲気下(1kg/cm<sup>2</sup>)、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に活性炭(1g)を加え、室温にて30分間攪、セライトを通じて濾過(メタノール洗浄)し、濾液を減圧濃縮後、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1を用いた層出

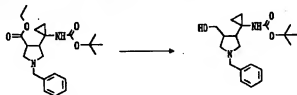
部から1.071g(97.8%)の標記の化合物を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.40-7.19(m, 5H), 5.07(brs, 1H), 4.13(q, J=7.33Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 2.87(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.79(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.23(t, J=7.33Hz, 3H), 0.85(m, 2H), 0.69(m, 2H)。

【0044】[参考例リ-4] シス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン

【0045】

【化35】



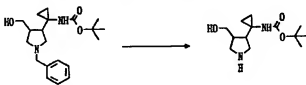
窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(19.5, 6mg, 5.153mmol)を無水テトラヒドロフラン(40ml)に懸濁し、-15℃にて攪拌下、エチルシス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)ピロリジン-3-カルボキシレート(1.001g, 2.577mmol)を無水テトラヒドロフラン(10ml)に溶解した溶液を15分間で滴下した。反応懸濁液を氷冷下にて3.5時間攪拌後、冷却水(5ml)を徐々に加え、更に室温にて15分間攪拌した。反応懸濁液をセライトを通じて濾過(ジエチルエーテル洗浄)し、濾液を減圧濃縮、乾燥して、833.9mg(93.4%)の標記の化合物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.39-7.00(m, 5H), 5.10(brs, 1H), 3.69(m, 2H), 3.58(s, 2H), 2.99(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.51(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.94(brs, 1H), 1.74(m, 1H), 1.42(s, 9H), 0.90(m, 1H), 0.74-0.61(m, 3H)。

【0046】[参考例リ-5] シス-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン

【0047】

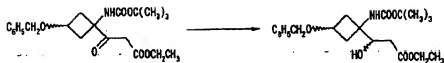
【化36】



シス-1-ベンジル-4-(1-第三級ブトキシカルボニルアミノシクロプロピル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン(820.1mg, 2.376mmol)をメタノール(50ml)に溶解し、5%パラジウム炭素触媒(水分:55.6%, 750mg)を加えた後、水素加圧下(4.5kg/cm<sup>2</sup>)一昼夜攪拌した。触媒をセライトで濾過(メタノール洗浄)により除去後、濾液を減圧濃縮して578.8mg(91.0%)の標記の化合物を白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.05(brs, 1H), 3.72(m, 2H), 3.15(m, 2H), 2.82(m, 2H), 2.29(m, 1H), 1.94(br, 2H), 1.76(m, 1H), 1.42(s, 9H), 0.92(m, 2H), 0.82(m, 1H), 0.61(m, 1H)。

【0048】[参考例メ-1] 1-ベンジルオキシ-3-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-3-イソアミロキシカルボニルシクロプロパン



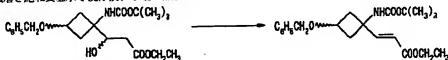
エチル 3-[1-ベンジルオキシ-3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタン-3-イル]-3-オキソプロピオネート 38.84 g (99.22 mmol) をメタノール 300 ml に溶解し、氷浴撹拌下、テトラヒドロホウ酸ナトリウム 1.617 g (42.75 mmol) を 5 回に分けて加えた。同温度で 10 分撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を徐々に加えた。減圧下メタノールを留去し、残さに酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、水層を酢酸エチル

で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。伊過後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表記化合物 35.6 g (91.2%) を得た。

【0057】【参考例ヌ-5】エチル (E)-3-[1-ベンジルオキシ-3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタン-3-イル]アクリレート

【0058】

【化41】



エチル 3-[1-ベンジルオキシ-3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタン-3-イル]-3-ヒドロキシプロピオネート 35.61 g (90.50 mmol) をジクロロメタン 200 ml に溶解し、氷浴撹拌下、メタンスルホンクロリド 9.050 ml (116.9 mmol)、次いでトリエチルアミン 37.24 ml (267.2 mmol) を加えた。2 時間撹拌後、ジエチルエーテル 30.60 ml (204.6 mmol) を加えた。1 時間撹拌後に氷浴を外し、室温で 2 時間撹拌した。氷浴撹拌下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を 10% クエン酸水溶液で洗浄後、飽和食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後伊過し減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表記化合物 31.07 g (91.4%) を得た。



エチル (E)-3-[1-ベンジルオキシ-3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタン-3-イル]アクリレート 31.07 g (82.75 mmol) をジクロロメタン 300 ml に溶解し、氷浴撹拌下、ジエチルエーテル 13.37 ml (82.75 mmol) を滴下した。10 分撹拌後に氷浴を外し、室温で 1 時間撹拌した。氷浴撹拌下、反応液に 10% クエン酸水溶液を徐々に加え酸性にした後、酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次

【0059】 $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.30 (3H, m), 1.42 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s), 2.22-2.35 (2H, m), 2.57-2.72 (2H, m), 4.01-4.05 (0.5H, m), 4.07-4.27 (m, 2.5H), 4.48 (2H, s), 4.81 (0.5H, s), 4.94 (0.5H, brs), 5.79 (0.5H, d,  $J=15.5$  Hz), 5.86 (0.5H, d,  $J=15.5$  Hz), 6.98 (0.5H, d,  $J=15.5$  Hz), 7.02 (0.5H, d,  $J=15.5$  Hz), 7.27-7.36 (5H, m).

【0060】【参考例ヌ-6】エチル 3-[1-ベンジルオキシ-3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタン-3-イル]-4-ニトロブタノエート

【0061】

【化42】

いで飽和食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。伊過後、減圧下溶媒を留去し、表記化合物 35.12 g (97.2 mmol) を得た。本化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

【0062】【参考例ヌ-7】4-[1-ベンジルオキシ-3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)シクロブタン-3-イル]-2-ヒドリド

【0063】

を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表記化合物4.01g (定量的)を得た。更に本成験体のピロリジン4の不斉炭素に由来するエナンチオマーである異性体B1、および異性体B2の光学分割を下記条件下のHPLCにより実施した。

【0070】HPLC条件

カラム: DAICEL CHIRALPACK AD  
20×250mm

移動層: ヘキサン: エタノール=1:1

流量: 15ml/min

温度: 室温

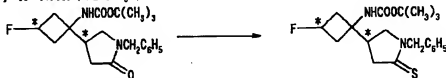
検出: UV (254nm)

【0071】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42



1-ベンジル-4-[3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-1-ヒドロキシクロブタン-3-イル]-2-ピロリドン (異性体B1) 1.79g (4.96mmol) をトルエン50ml、ジクロロメタン20mlの混合溶媒に溶解し、氷冷操作下、ジエチルアミノ硫酸トリフルオロド1.31ml (9.92mmol)を加え、室温にて12時間攪拌した。氷冷操作下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり加え塩基性とした後、クロロホルムを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。水層をクロロホルムで再度抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表記化合物541mg (30.0%)を得た。

【0074】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41



1-ベンジル-4-[3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-1-フルオロクロブタン-3-イル]-2-ピロリドン (異性体B1) 517mg (1.43mmol) をトルエン20mlに溶解し、ロソソ試薬635mg (1.57mmol)を加え、50℃で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表記化合物485mg (89.5%)を得た。

【0077】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41  
(9H, s), 2.04-2.22 (2H, m), 2.

(9H, s), 2.23-2.42 (3H, m), 4.45-4.68 (4H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.23-3.33 (1H, m), 3.97-4.07 (1H, m), 4.38 (1H, d, J=14.7Hz), 4.49 (1H, d, J=14.7Hz), 4.72 (1H, s), 7.21-7.36 (5H, m).

【0072】[参考例N-10] 1-ベンジル-4-[3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-1-フルオロクロブタン-3-イル]-2-ピロリドン (異性体B1)

【0073】

【化46】

(9H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 2.48-2.72 (3H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.16-3.18 (1H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 4.34 (1H, d, J=14.7Hz), 4.53 (1H, d, J=14.7Hz), 4.73 (1H, s), 5.04-5.11 (0.5H, m), 5.18-5.25 (0.5H, m), 7.22-7.36 (5H, m).

【0075】[参考例N-11] 1-ベンジル-4-[3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-1-フルオロクロブタン-3-イル]-2-ピロリジンチオン (異性体B1)

【0076】

【化47】

44-2.60 (1H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.80-3.07 (2H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 4.59 (1H, s), 4.76 (1H, d, J=14.2Hz), 5.02-5.11 (0.5H, m), 5.11-5.23 (1.5H, m), 7.27-7.38 (5H, m).

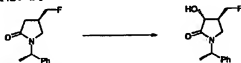
【0078】[参考例N-12] 1-ベンジル-4-[3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-1-フルオロクロブタン-3-イル]ピロリジン (異性体B)

(2H, m), 5.50 (1H, q, J=7.32 Hz), 7.26-7.36 (5H, m).

**[0085]** 【参考例-2】 4-(S)-フルオロメチル-3-(R)-ヒドロキシ-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

**[0086]**

**[化51]**

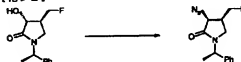


窒素雰囲気下、ジソプロピルアミン (1.65 ml, 11.75 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に -78℃ にて 1.66 Nn-ブチリチウム-ヘキサン溶液 (7.08 ml) を滴下し、0℃ にて 5 分間攪拌した。-78℃ に冷却後、この溶液を 4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.00 g, 9.04 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、-78℃ にて滴下した。同温で 15 分間攪拌した後、減圧して脱気後、容器内に酸素ガスで置換して酸素雰囲気下として、同温で 30 分間攪拌した。反応終了後、5% 次亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、テトラヒドロフランを留去後、酢酸エチル (150 ml) × 3 で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、3% メタノール/クロロホルムの溶出部より標記の化合物 1.57 g (73%) を白色結晶として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52 (3H, d, J=7.32 Hz), 2.31-2.48 (1H, m), 3.05-3.10 (1H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 4.29 (1H, d, J=9.37 Hz), 4.53-4.67 (2H, m), 5.48 (1H, q, J=7.33 Hz), 7.26-7.37 (5H, m).

**[0087]** 【参考例-3】 3-(S)-アジド-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

**[0088]**

**[化52]**



4-(S)-フルオロメチル-3-(R)-ヒドロキシ-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.61 g, 11.00 mmol) の塩化メチレン (40 ml) 溶液にトリエチルアミン (3.07 ml,

22.02 mmol) を加え、-10℃ にて塩化メチレンスルホニル (1.28 ml, 16.54 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。反応液を 10% エン酸水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物を N,N-ジメチルホルムアミド (80 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (2.86 g, 44.00 mmol) を加え、100℃ にて 1 晩攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル (200 ml) × 3 で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:ヘキサン=1:3 の溶出部より標記の化合物 1.81 g (63%) を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.56 (3H, d, J=7.32 Hz), 2.7-2.75 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J=7.32, 10.25 Hz), 3.23 (1H, d, J=4.39, 10.25 Hz), 4.27 (1H, d, J=8.30 Hz), 4.38 (1H, dd, J=7.81, 9.28, 46.39 Hz), 4.59 (1H, ddd, J=5.86, 9.28, 46.37 Hz), 5.48 (1H, q, J=7.32 Hz), 7.26-7.37 (5H, m).

**[0089]** 【参考例-4】 3-(S)-第三級ブチルカルボニルアミノ-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

**[0090]**

**[化53]**



3-(S)-アジド-4-(S)-フルオロメチル-N-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (1.81 g, 6.90 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に二炭酸ジ第三級ブチル (3.01 g, 13.79 mmol) と 10% バリウム炭素触媒 (1.80 g) を加え、室温で一晩、接触水素添加を行った。触媒をろ去後、ろ液の溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル:ヘキサン=1:2 の溶出部より標記の化合物 1.68 g (72%) を白色結晶として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 1.53 (3H, d, J=7.32 Hz), 2.85-2.93 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J=6.25, 10.74 Hz), 3.31 (1H, d, J=9.26 Hz), 4.32-4.53 (3H, m), 5.08 (1H, brs), 5.49 (1H, q, J=6.83 Hz), 7.26-7.36 (5H, m).

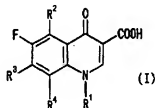
**[0091]** 【参考例-5】 3-(S)-第三級ブ

Publication number: JP P2000-26296A

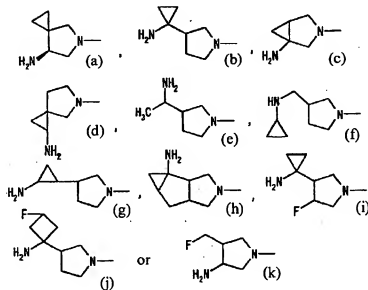
Title: Infection treatment drug

[Claim 1] An anti-*Helicobacter pylori* drug containing as active ingredient a compound of the following formula (I), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 1]



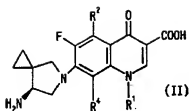
(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group,  $R^3$  represents [Formula 2])



and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ .

[Claim 2] An anti-*Helicobacter pylori* drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (II), or salts thereof, or hydrates thereof:

[Formula 3]



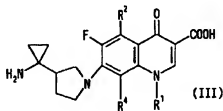
(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6 or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 3] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 2, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a chlorine atom.

[Claim 4] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 2, wherein  $R^1$  is a cyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 5] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (III), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 4]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

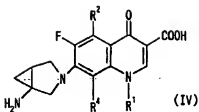
[Claim 6] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 5, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a fluorine atom.

[Claim 7] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 5, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 8] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 5, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 9] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (IV), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 5]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 10] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a fluorine atom.

[Claim 11] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is hydrogen atom, and  $R^4$  is a methyl group.

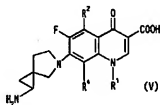
[Claim 12] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 13] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  and  $R^4$  integrally form a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$  and  $R^2$  is a hydrogen atom.

[Claim 14] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  and  $R^4$  integrally form a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$  and  $R^2$  is an amino group.

[Claim 15] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (V), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 6]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 16] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 15, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a fluorine atom.

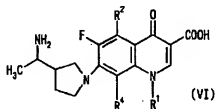


[Claim 17] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 15, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 18] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 15, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 19] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (VI), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 7]



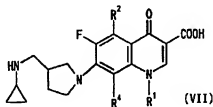
(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 20] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 19, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 21] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 19, wherein  $R^1$  is a cyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 22] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (VII), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 8]



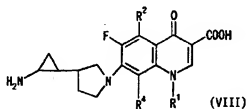
(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 23] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 22, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 24] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 22, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methoxyl group.

[Claim 25] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (VIII), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 9]

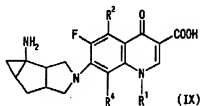


(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ).

[Claim 26] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 25, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 27] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (IX), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 10]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ).

[Claim 28] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 27, wherein  $R^1$  and  $R^4$  integrally form a structure represented by  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  and  $R^2$  is a hydrogen atom.

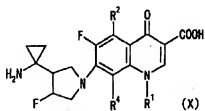
[Claim 29] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 27, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methoxyl group.

[Claim 30] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 27, wherein R<sup>1</sup> is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group, R<sup>2</sup> is an amino group, and R<sup>4</sup> is a methyl group.

[Claim 31] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 27, wherein R<sup>1</sup> is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group, R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, and R<sup>4</sup> is a methyl group.

[Claim 32] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (X), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 11]



(wherein R<sup>1</sup> represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent, R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom or an amino group, and R<sup>4</sup> either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned R<sup>1</sup>, a structure represented by -O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-).

[Claim 33] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 32, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup> integrally form a structure represented by -O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- and R<sup>2</sup> is a hydrogen atom.

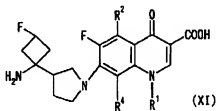
[Claim 34] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 32, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>4</sup> integrally form a structure represented by -O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- and R<sup>2</sup> is an amino group.

[Claim 35] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 32, wherein R<sup>1</sup> is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group, R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, and R<sup>4</sup> is a methoxyl group.

[Claim 36] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 32, wherein R<sup>1</sup> is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group, R<sup>2</sup> is an amino group, and R<sup>4</sup> is a methyl group.

[Claim 37] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (XI), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 12]



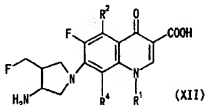
(wherein R<sup>1</sup> represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent, R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom or an amino group, and R<sup>4</sup> either

represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ .

[Claim 38] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 37, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 39] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (XII), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 13]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 40] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 39, wherein  $R^1$  is a cyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methoxyl group.

[Claim 41] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 39, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methoxyl group.

[Claim 42] A Helicobacter pylori infection treatment or prevention drug having as active ingredient an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41.

[Claim 43] A gastritis treatment or prevention drug having as active ingredient an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41.

[Claim 44] A peptic ulcer treatment or prevention drug having as active ingredient an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41.

[Claim 45] A stomach cancer treatment or prevention drug having as active ingredient an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41.

[Claim 46] A Helicobacter pylori infection treatment or prevention drug combining an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41 with a proton pump inhibitor.

[Claim 47] A gastritis treatment or prevention drug combining an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41 with a proton pump inhibitor.

[Claim 48] A peptic ulcer treatment or prevention drug combining an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41 with a proton pump inhibitor.

[Claim 49] A stomach cancer treatment or prevention drug combining an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41 with a proton pump inhibitor.

[Claim 50] A treatment or prevention drug as described in any of claims 46 through 49, wherein the proton pump inhibitor is omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, leminoprazole, saviprazole or pantoprazole.

[Claim 51] A treatment or prevention drug as described in any of claims 46 through 49, wherein the proton pump inhibitor is pantoprazole.

Publication number: DE 44 32 262 A 1

Title: Drug combination for treatment and prevention of diseases of the digestive tract

#### Claims

1. A drug combination for treatment and prevention of diseases of the digestive tract occurring in the presence of bacteria, **distinguished in that**, as active ingredient, at least one component for acid inhibition and/or neutralization is combined with at least one bacterium for probiotic production of a lantibiotic in the digestive tract.
2. A drug combination according to claim 1, distinguished in that, as one active ingredient, at least one "plain antacid" is provided.
3. A drug combination according to claim 2, distinguished in that the plain antacid is an aluminum-magnesium oxide.
4. A drug combination according to claim 2, distinguished in that the plain antacid is hydrotalcite.
5. A drug combination according to claim 2, distinguished in that the plain antacid is magaldrate.
6. A drug combination according to claim 1, distinguished in that one active ingredient is an "antiulcerant".
7. A drug combination according to claim 6, distinguished in that the antiulcerant is a bismuth compound.
8. A drug combination according to claim 6, distinguished in that the antiulcerant is sucralfate.
9. A drug combination according to claim 1, distinguished in that one active ingredient is an H2 antagonist.
10. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H2 antagonist is cimetidine.
11. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H2 antagonist is ranitidine.
12. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H2 antagonist is famotidine.
13. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H2 antagonist is nizatidine.
14. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H2 antagonist is roxatidine.
15. A drug combination according to claim 1, distinguished in that one active ingredient is a proton pump inhibitor.
16. A drug combination according to claim 15, distinguished in that the proton pump inhibitor is omeprazole.

17. A drug combination according to claim 15, distinguished in that the proton pump inhibitor is lansoprazole.
18. A drug combination according to claim 15, distinguished in that the proton pump inhibitor is pransoprazole.
19. A drug combination according to one of claims 18 through 21, distinguished in that a combination with a permeabilizer is provided.
20. A drug combination according to one of claims 1 through 19, distinguished in that a combination with at least one active ingredient booster is provided.
21. A drug combination for treatment and prevention of diseases of the digestive tract occurring in the presence of bacteria of the genus *Helicobacter*, distinguished in that, as active ingredients, at least one antibiotic-producing bacterium component and one nutrient substrate component are provided, that the bacterium component and the nutrient substrate component are separated from each other, and that the bacterium and the nutrient solution are mixable with each other prior to use.
22. A drug combination according to one of claims 1 through 21, distinguished in that an application in the area of the stomach is provided.

Publication number: DE 198 01 811 A 1

Title: Pharmaceutical preparation for oral administration

#### Claims

1. A pharmaceutical preparation for oral administration, containing as active ingredient at least one proton pump inhibitor and, as required, pharmaceutically acceptable excipients as well as common additives and auxiliaries, **distinguished in that** the preparation is a filled, seamless capsule (1), containing a capsule filler material (2) enclosing at least one active ingredient, which is dissolved or suspended in a solvent and/or suspending agent, and at least one layer or film (3) for coating the capsule filler material (2).
2. A pharmaceutical preparation for oral administration according to claim 1, distinguished in that the capsules have a size of 0.3 mm to 10 mm in diameter.
3. A pharmaceutical preparation for oral administration according to claim 1, distinguished in that the capsules have a size of 0.8 mm to 3 mm in diameter.
4. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 3, distinguished in that the proton pump inhibitor is protected by two layers (3, 4), one enteric coating layer (4) and one film or layer (3) which separates the enteric coating layer (4) from the proton pump inhibitor.
5. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 4, distinguished in that the proton pump inhibitor is omeprazole, an alkaline salt of omeprazole, an individual enantiomer of omeprazole or an alkaline salt thereof or the magnesium salt of S-omeprazole.
6. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of claims 1 through 5, distinguished in that the proton pump inhibitor is present in the capsule filling (2) in a quantity of 5 mg to 80 mg, especially in a quantity of 10 mg to 50 mg.
7. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 6, distinguished in that the solvent and/or suspending agent contains an alkaline-reacting compound for stabilization of the proton pump inhibitor.
8. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 7, distinguished in that, along with the seamless capsule with the proton pump inhibitor, it additionally contains one or several active ingredients from the NSAID group, such as ibuprofen, diclofenac, piroxicam, naproxen, indomethacin, fenoprofen, acemetacin, flurbiprofen, uetoprofen or pharmaceutical salts or enantiomers thereof.
9. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 8, distinguished in that, along with the seamless capsule with the proton pump inhibitor, it additionally contains one or several antibiotics.
10. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 9, distinguished in that it has the form of a hard gelatin



capsule, in which the seamless capsules (1) according one of the preceding claims 1 through 9 are contained.

11. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 9, distinguished in that it has the form of a tablet, which contains the proton pump inhibitor in the form of individual, enterically coated, filled seamless capsules (1), whereby the enteric coating layer (3) coats the individual seamless capsules to give them mechanical strength, so that during tableting of the filled seamless capsules (1), the acid resistance of the enterically coated, filled seamless capsules (1) will not be impaired.

12. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 8, distinguished in that the seamless capsules with the proton pump inhibitor are filled as such or together with additional powder granulate or pellets into pouches, jars or sachets.

13. A process for manufacturing the pharmaceutical preparation according to one of the preceding claims 1 through 9, distinguished in that one simultaneously extrudes a coating or film solution for the seamless capsule(s) (1) and the solution and/or suspension of the at least one active ingredient into a cooling solution from a concentrically arranged multinozzle consisting of at least two nozzles, whereby the inner nozzle has a smaller diameter than the outer nozzle, whereby particularly the cooling liquid in the region of the jet entry thereinto is displaced in oscillations enveloping the jet, and the jet stream is continuously converted to small spherical seamless capsule drops (1) utilizing the interfacial tension.

14. A process according to claim 13, distinguished in that the at first singly microencapsulated active ingredient solution or suspension is in the next step provided with another gastric juice resistant coat (4) in a fluidized bed.

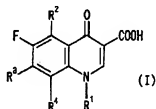
15. A process according to claim 13, distinguished in that a multinozzle is used with at least three nozzles, comprising an outer nozzle and an inner nozzle and at least one intermediate nozzle located in the middle between the outer and inner nozzle, whereby the diameter of the three nozzles gradually increases in this order, and a film solution for the seamless capsule, the solution or suspension of the active substance and another film solution are simultaneously extruded into a cooling solution, and the jet stream of the three fluids is continuously converted into small spherical seamless capsules (1) utilizing the interfacial tension.

Publication number: JP P2000-26296A

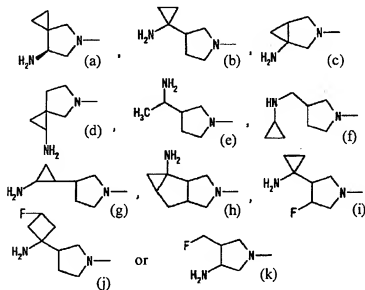
Title: Infection treatment drug

[Claim 1] An anti-*Helicobacter pylori* drug containing as active ingredient a compound of the following formula (I), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 1]



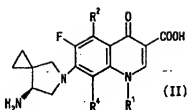
(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group,  $R^3$  represents [Formula 2])



and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ .

[Claim 2] An anti-*Helicobacter pylori* drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (II), or salts thereof, or hydrates thereof:

[Formula 3]



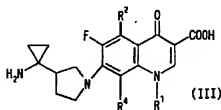
(wherein R<sup>1</sup> represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent, R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom or an amino group, and R<sup>4</sup> either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6 or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned R<sup>1</sup>, a structure represented by -O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-).

[Claim 3] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 2, wherein R<sup>1</sup> is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group, R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, and R<sup>4</sup> is a chlorine atom.

[Claim 4] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 2, wherein R<sup>1</sup> is a cyclopropyl group, R<sup>2</sup> is an amino group, and R<sup>4</sup> is a methyl group.

[Claim 5] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (III), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 4]



(wherein R<sup>1</sup> represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent, R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom or an amino group, and R<sup>4</sup> either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned R<sup>1</sup>, a structure represented by -O-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-).

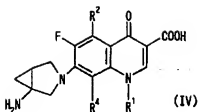
[Claim 6] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 5, wherein R<sup>1</sup> is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group, R<sup>2</sup> is an amino group, and R<sup>4</sup> is a fluorine atom.

[Claim 7] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 5, wherein R<sup>1</sup> is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group, R<sup>2</sup> is an amino group, and R<sup>4</sup> is a methyl group.

[Claim 8] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 5, wherein R<sup>1</sup> is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group, R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, and R<sup>4</sup> is a methyl group.

[Claim 9] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (IV), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 5]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 10] An anti-*Helicobacter pylori* drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a fluorine atom.

[Claim 11] An anti-*Helicobacter pylori* drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is hydrogen atom, and  $R^4$  is a methyl group.

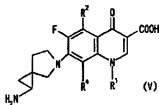
[Claim 12] An anti-*Helicobacter pylori* drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 13] An anti-*Helicobacter pylori* drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  and  $R^4$  integrally form a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$  and  $R^2$  is a hydrogen atom.

[Claim 14] An anti-*Helicobacter pylori* drug as described in claim 9, wherein  $R^1$  and  $R^4$  integrally form a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$  and  $R^2$  is an amino group.

[Claim 15] An anti-*Helicobacter pylori* drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (V), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 6]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

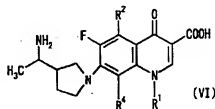
[Claim 16] An anti-*Helicobacter pylori* drug as described in claim 15, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a fluorine atom.

[Claim 17] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 15, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 18] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 15, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 19] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (VI), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 7]



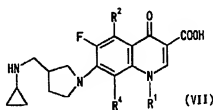
(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 20] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 19, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 21] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 19, wherein  $R^1$  is a cyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 22] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (VII), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 8]



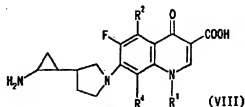
(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 23] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 22, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 24] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 22, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methoxyl group.

[Claim 25] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (VIII), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 9]

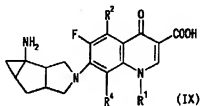


(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxyl group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 26] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 25, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 27] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (IX), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 10]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxyl group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 28] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 27, wherein  $R^1$  and  $R^4$  integrally form a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$  and  $R^2$  is a hydrogen atom.

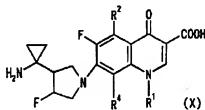
[Claim 29] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 27, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methoxyl group.

[Claim 30] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 27, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 31] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 27, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 32] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (X), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 11]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxy group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 33] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 32, wherein  $R^1$  and  $R^4$  integrally form a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$  and  $R^2$  is a hydrogen atom.

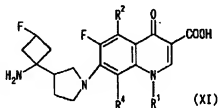
[Claim 34] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 32, wherein  $R^1$  and  $R^4$  integrally form a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$  and  $R^2$  is an amino group.

[Claim 35] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 32, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methoxyl group.

[Claim 36] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 32, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 37] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (XI), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 12]



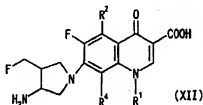
(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either

represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxyl group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ .

[Claim 38] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 37, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is an amino group, and  $R^4$  is a methyl group.

[Claim 39] An anti-Helicobacter pylori drug containing as active ingredient a compound represented by the following formula (XII), a salt thereof, or a hydrate thereof:

[Formula 13]



(wherein  $R^1$  represents a cyclic alkyl group with a carbon count of 3 to 6 optionally comprising a substituent,  $R^2$  represents a hydrogen atom or an amino group, and  $R^4$  either represents a halogen atom, an alkyl group with a carbon count of 1 to 6, or an alkoxyl group with a carbon count of 1 to 6, or else may form, integrally with aforementioned  $R^1$ , a structure represented by  $-O-CH_2-CH(CH_3)-$ ).

[Claim 40] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 39, wherein  $R^1$  is a cyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methoxyl group.

[Claim 41] An anti-Helicobacter pylori drug as described in claim 39, wherein  $R^1$  is a (1R, 2S)-2-fluorocyclopropyl group,  $R^2$  is a hydrogen atom, and  $R^4$  is a methoxyl group.

[Claim 42] A Helicobacter pylori infection treatment or prevention drug having as active ingredient an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41.

[Claim 43] A gastritis treatment or prevention drug having as active ingredient an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41.

[Claim 44] A peptic ulcer treatment or prevention drug having as active ingredient an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41.

[Claim 45] A stomach cancer treatment or prevention drug having as active ingredient an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41.

[Claim 46] A Helicobacter pylori infection treatment or prevention drug combining an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41 with a proton pump inhibitor.

[Claim 47] A gastritis treatment or prevention drug combining an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41 with a proton pump inhibitor.

[Claim 48] A peptic ulcer treatment or prevention drug combining an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41 with a proton pump inhibitor.



[Claim 49] A stomach cancer treatment or prevention drug combining an anti-Helicobacter pylori drug as described in any of claims 1 through 41 with a proton pump inhibitor.

[Claim 50] A treatment or prevention drug as described in any of claims 46 through 49, wherein the proton pump inhibitor is omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, leminoprazole, saviprazole or pantoprazole.

[Claim 51] A treatment or prevention drug as described in any of claims 46 through 49, wherein the proton pump inhibitor is pantoprazole.

Publication number: DE 44 32 262 A 1

Title: Drug combination for treatment and prevention of diseases of the digestive tract

### Claims

1. A drug combination for treatment and prevention of diseases of the digestive tract occurring in the presence of bacteria, **distinguished in that**, as active ingredient, at least one component for acid inhibition and/or neutralization is combined with at least one bacterium for probiotic production of a lantibiotic in the digestive tract.
2. A drug combination according to claim 1, distinguished in that, as one active ingredient, at least one "plain antacid" is provided.
3. A drug combination according to claim 2, distinguished in that the plain antacid is an aluminum-magnesium oxide.
4. A drug combination according to claim 2, distinguished in that the plain antacid is hydrotalcite.
5. A drug combination according to claim 2, distinguished in that the plain antacid is magaldrate.
6. A drug combination according to claim 1, distinguished in that one active ingredient is an "antiulcerant".
7. A drug combination according to claim 6, distinguished in that the antiulcerant is a bismuth compound.
8. A drug combination according to claim 6, distinguished in that the antiulcerant is sucralfate.
9. A drug combination according to claim 1, distinguished in that one active ingredient is an H<sub>2</sub> antagonist.
10. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H<sub>2</sub> antagonist is cimetidine.
11. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H<sub>2</sub> antagonist is ranitidine.
12. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H<sub>2</sub> antagonist is famotidine.
13. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H<sub>2</sub> antagonist is nizatidine.
14. A drug combination according to claim 9, distinguished in that the H<sub>2</sub> antagonist is roxatidine.
15. A drug combination according to claim 1, distinguished in that one active ingredient is a proton pump inhibitor.
16. A drug combination according to claim 15, distinguished in that the proton pump inhibitor is omeprazole.

17. A drug combination according to claim 15, distinguished in that the proton pump inhibitor is lansoprazole.
18. A drug combination according to claim 15, distinguished in that the proton pump inhibitor is pransoprazole.
19. A drug combination according to one of claims 18 through 21, distinguished in that a combination with a permeabilizer is provided.
20. A drug combination according to one of claims 1 through 19, distinguished in that a combination with at least one active ingredient booster is provided.
21. A drug combination for treatment and prevention of diseases of the digestive tract occurring in the presence of bacteria of the genus *Helicobacter*, distinguished in that, as active ingredients, at least one antibiotic-producing bacterium component and one nutrient substrate component are provided, that the bacterium component and the nutrient substrate component are separated from each other, and that the bacterium and the nutrient solution are mixable with each other prior to use.
22. A drug combination according to one of claims 1 through 21, distinguished in that an application in the area of the stomach is provided.

Publication number: DE 198 01 811 A 1

Title: Pharmaceutical preparation for oral administration

### Claims

1. A pharmaceutical preparation for oral administration, containing as active ingredient at least one proton pump inhibitor and, as required, pharmaceutically acceptable excipients as well as common additives and auxiliaries, **distinguished in that** the preparation is a filled, seamless capsule (1), containing a capsule filler material (2) enclosing at least one active ingredient, which is dissolved or suspended in a solvent and/or suspending agent, and at least one layer or film (3) for coating the capsule filler material (2).
2. A pharmaceutical preparation for oral administration according to claim 1, distinguished in that the capsules have a size of 0.3 mm to 10 mm in diameter.
3. A pharmaceutical preparation for oral administration according to claim 1, distinguished in that the capsules have a size of 0.8 mm to 3 mm in diameter.
4. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 3, distinguished in that the proton pump inhibitor is protected by two layers (3, 4), one enteric coating layer (4) and one film or layer (3) which separates the enteric coating layer (4) from the proton pump inhibitor.
5. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 4, distinguished in that the proton pump inhibitor is omeprazole, an alkaline salt of omeprazole, an individual enantiomer of omeprazole or an alkaline salt thereof or the magnesium salt of S-omeprazole.
6. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of claims 1 through 5, distinguished in that the proton pump inhibitor is present in the capsule filling (2) in a quantity of 5 mg to 80 mg, especially in a quantity of 10 mg to 50 mg.
7. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 6, distinguished in that the solvent and/or suspending agent contains an alkaline-reacting compound for stabilization of the proton pump inhibitor.
8. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 7, distinguished in that, along with the seamless capsule with the proton pump inhibitor, it additionally contains one or several active ingredients from the NSAID group, such as ibuprofen, diclofenac, piroxicam, naproxen, indomethacin, fenopropfen, acemetacin, flurbiprofen, uteroprofen or pharmaceutical salts or enantiomers thereof.
9. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 8, distinguished in that, along with the seamless capsule with the proton pump inhibitor, it additionally contains one or several antibiotics.
10. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 9, distinguished in that it has the form of a hard gelatin

capsule, in which the seamless capsules (1) according one of the preceding claims 1 through 9 are contained.

11. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 9, distinguished in that it has the form of a tablet, which contains the proton pump inhibitor in the form of individual, enterically coated, filled seamless capsules (1), whereby the enteric coating layer (3) coats the individual seamless capsules to give them mechanical strength, so that during tableting of the filled seamless capsules (1), the acid resistance of the enterically coated, filled seamless capsules (1) will not be impaired.

12. A pharmaceutical preparation for oral administration according to one of the preceding claims 1 through 8, distinguished in that the seamless capsules with the proton pump inhibitor are filled as such or together with additional powder granulate or pellets into pouches, jars or sachets.

13. A process for manufacturing the pharmaceutical preparation according to one of the preceding claims 1 through 9, distinguished in that one simultaneously extrudes a coating or film solution for the seamless capsule(s) (1) and the solution and/or suspension of the at least one active ingredient into a cooling solution from a concentrically arranged multinozzle consisting of at least two nozzles, whereby the inner nozzle has a smaller diameter than the outer nozzle, whereby particularly the cooling liquid in the region of the jet entry therinto is displaced in oscillations enveloping the jet, and the jet stream is continuously converted to small spherical seamless capsule drops (1) utilizing the interfacial tension.

14. A process according to claim 13, distinguished in that the at first singly microencapsulated active ingredient solution or suspension is in the next step provided with another gastric juice resistant coat (4) in a fluidized bed.

15. A process according to claim 13, distinguished in that a multinozzle is used with at least three nozzles, comprising an outer nozzle and an inner nozzle and at least one intermediate nozzle located in the middle between the outer and inner nozzle, whereby the diameter of the three nozzles gradually increases in this order, and a film solution for the seamless capsule, the solution or suspension of the active substance and another film solution are simultaneously extruded into a cooling solution, and the jet stream of the three fluids is continuously converted into small spherical seamless capsules (1) utilizing the interfacial tension.